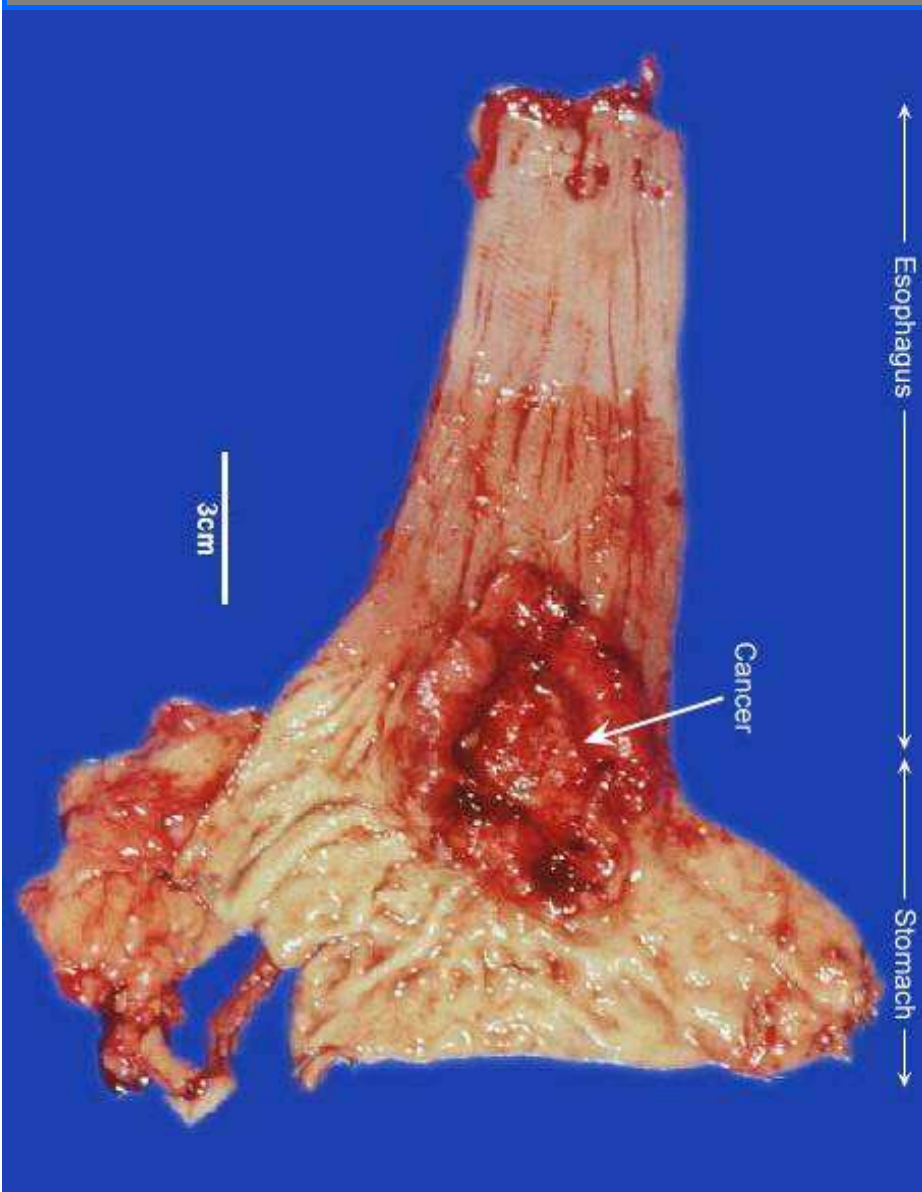


KIRURGISKE ASPEKTER VED BEHANDLING AV ØSOFAGUS- OG VENTRIKKELCANCER



Gjermund Johnsen
Overlege

**Gastrokirurgisk avdeling
&
Nasjonalt Senter for Avansert
Laparoskopisk Kirurgi**

**St. Olavs Hospital
Trondheim**

ØSOFAGUS - OG VENTRIKKELCANCER

	<u>Nye tilfeller pr år 2009*</u>	<u>Diagnose- tidspunkt</u>	<u>5 års overlevelse alle stad. 2005-09*</u>
Øsofagus	199	> 50% avansert sykdom	10%
Ventrikkel	475	25% lok. sykd. i v.veggen 35% glandelmetastaser 40% fjernmetastaser	22%

* Tall fra Kreftregisteret

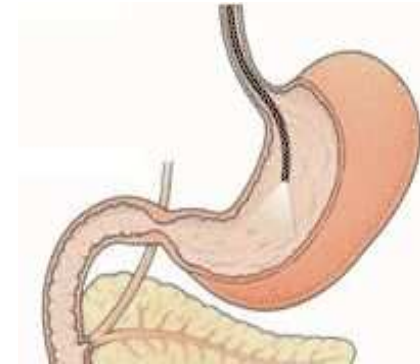
Dvs. at for de fleste betyr disse tilstandene en alvorlig cancersykdom med dårlig prognose

DIAGNOSTIKK/STAGING

- Utredning og behandling er ofte kompleks og sammensatt
- **NGICG:** *Utredning, staging og planlagt behandling bør diskuteres i multidisiplinært team sammensatt av spesialister i radiologi, kirurgi, onkologi, fordøyelsessykdommer og helst også patologi*

Mål:

- Sikre diagnosen
- Kartlegge sykdomsutbredelsen slik at en kan
 - anslå prognose
 - treffe logiske beslutninger vedrørende behandling
 - optimalisere sannsynligheten for kurasjon
 - redusere behandlingsrelatert morbiditet og mortalitet



DIAGNOSTIKK/STAGING

Avklare

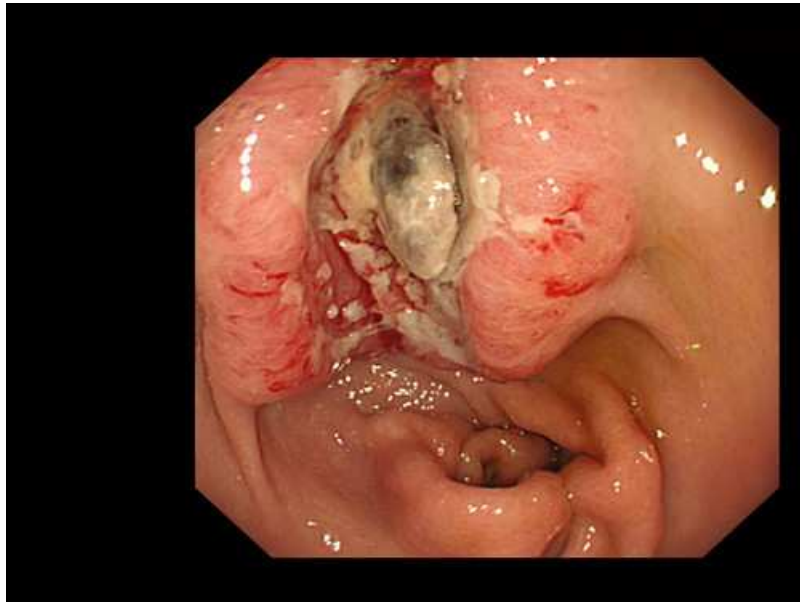
- *Operabilitet:* alder, almentilstand, komorbiditet
- *Resektabilitet:* tumor lokalisasjon, dybdevekst og evt. innvekst i naboorganer (T-stad.)
- *Biologiske stadium:* ved å definere TNM-status
 - T: Dybdevekst/gjennomvekst/infiltrasjon
 - N: Glandelmetastaser – lokal.(nær/fjern) og antall
 - M: Fjernmetastaser – lokalisasjon/utbredelse



Summen av disse parametrene legger klare føringer for videre håndtering

ENDOSKOPI

- High resolution
 - NBI
 - Kromoendoskopi
 - Konfokal
- } Nytteeffekt?
- Ordinære videoendoskop



- Øvre og nedre begrensning
- Utbredelse (lengde, circ.)
- Relasjon til Z-linjen
- Multiplisitet?
- Barrett?
- Biopsi (mange og store nok)
- ***Kirurg bør være involvert***

SVULSTER I GASTROØSOFAGEALE OVERGANG "CARDIACANCER"

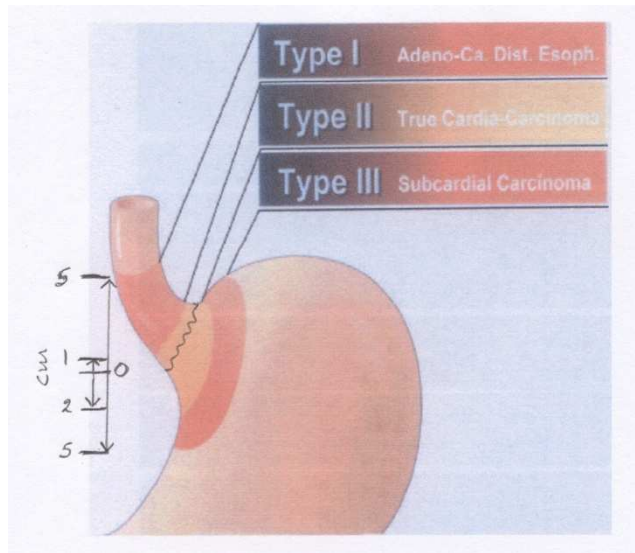
Siewerts klassifikasjon (1987)

Tumorsenters avstand fra GØ overgang

Type I: > 1 cm proksimalt

Type II: < 1 cm proks. og < 2 cm dist.

Type III: > 2 cm distalt



Klassifikasjonen er nyttig til
planlegging av operativ behandling

UICC 7de utgave (2009)

Svulster med tumorsenter ≤ 5 cm fra GØ overgang og som også strekker seg opp i øsofagus klassifiseres og stadieinndeles som øsofagus cancer

Svulster med tumorsenter > 5 cm fra GØ overgang, eller svulster med tumorsenter ≤ 5 cm fra den GØ overgang, men som ikke strekker seg opp i øsofagus klassifiseres og stadieinndeles som ventrikelcancer

ANDRE DIAGNOSTISKE MODALITETER

- ***EUS:*** Viktigst for å anslå T-stadium og for å skille ut tidligcancer som evt. kan bli gjenstand for endoskopisk behandling
- ***CT:*** Thorax/øvre abdomen etter protokoll, muldidetektor CT
Vurdering av tumorutbredelse, -innvekst, glandelstatus, fjernmetastaser
- ***MR:*** Evt. for avklaring av levermetastaser
Gir ellers intet utover CT
- ***PET-CT:*** > 50% av diffuse cancere tar ikke opp FDG
Deteksjonsrate for levermetastaser og T-staging er dårligere enn CT og MR
Aktuelt for påvisning av fjernmetastaser til skjelett og lymfeknuter samt påvisning av lokalt residiv
Ingen plass i primærutredningen
- ***LAP:*** Kan være indisert ved lokalavansert cancer (T3/T4) hvor occult carcinomatose kan finnes hos 15-20%.

ØSOFAGUSCANCER

KIRURGISK BEHANDLING

- **KURATIV:** Kirurgisk reseksjon - *Har vært og er gullstandarden i kurativ behandling av øsofagus cancer*

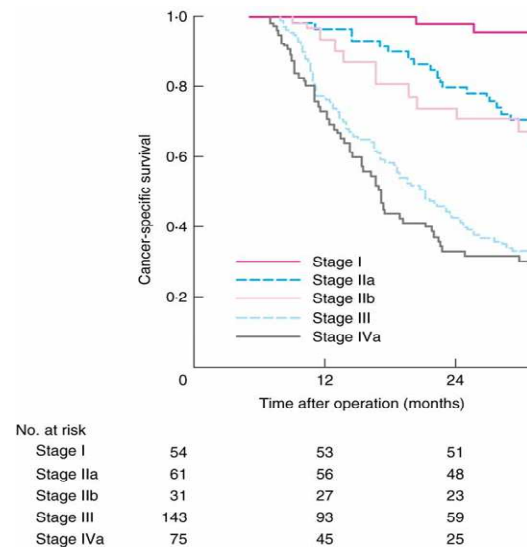
Endoskopisk beh. - Tidlig cancer (T1a/T1b?)

- **PALLIATIV:** *Endoskopisk beh. -*
 - Laser
 - Blokkering
 - PEG
 - Ethanolinjeksjon
 - Endoproteser**

for lokalsymptomer
(dysfagi, fistel)

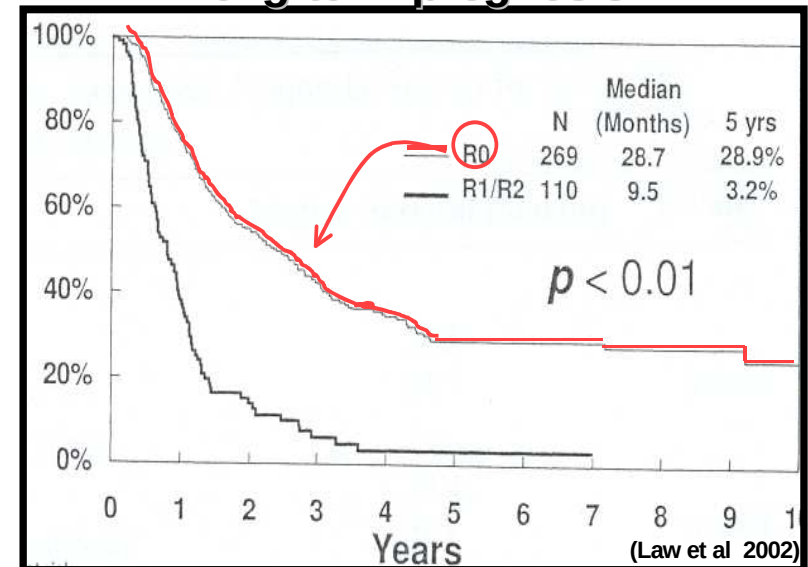
ØSOFAGUSCANCER - KIRURGI - PROGNOSE

Survival after oesophagectomy according to stage of disease



Lagarde SM et al, Br. J. Surg, 2007

The value of R0-resection for the long-term prognosis



Overall 5-års overlevelse ved R0-reseksjon 15-25% med en operativ mortalitet på 4-10%

Ikke utføre kirurgi om ikke R0-reseksjon er tenkbart

ØSOFAGUSCANCER – IKKE OPERERE

- *Innvekst* : Trachea, hovedbronchus, aorta, lunge
Pericard (avhengig av hvor omfattende)
Diafragma (bortsett fra crura)
- *Metastaser*: Lunger, lever, supraclaviculære glandler
- *Comorbiditet*: Alvorlig hjerte-/lungesykdom som medfører sterkt begrenset fysisk aktivitet

ØSOFAGUSCANCER - KURATIV KIRURGI

2 kirurgiske tilnærminger:

I

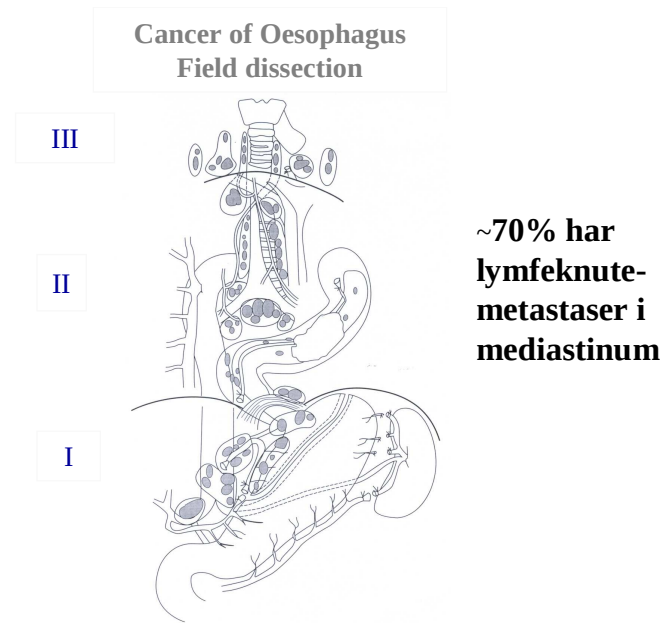
- Radikal disseksjon gir bedre lokal sykdomskontroll
- Færre lokale residiver
- ***SUM = større sjanse for langtids overlevelse***

II

- Glandelmetastaser er uttrykk for systemsykdom
- Begrenset disseksjon gir tilstrekkelig radikalitet med mindre morbiditet og mortalitet
- ***SUM = samme langtidsoverlevelse som mer omfattende inngrep***

ØSOFAGUSCANCER - GLANDELDISSEKSJON

2-FELTS vs 3-FELTS

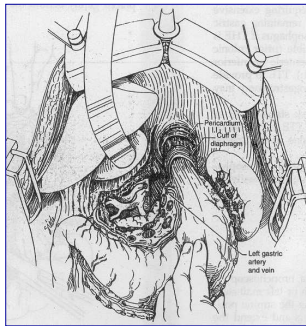


- Japanske data og resultater fra enkelte europeiske sentra indikerer overlevelsesgevinst ved 3-felts disseksjon
- MEN i Vesten er oppfatningen den at overlevelsen ved spredning til glandler på halsen er så dårlig at glandeldisseksjon her ikke er hensiktsmessig
- ***2-felts disseksjon er standard de fleste steder***

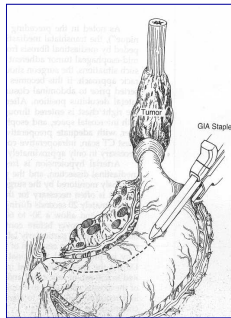
ØSOFAGUSCANCER

TRANSHIATAL vs TRANSTHORACAL

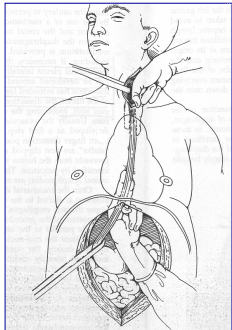
Transhiatal esophagectomy (Orringer)



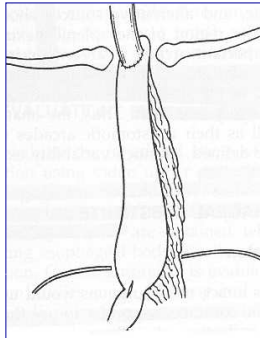
1) Mobilisering og glandeldisseksjon



2) Ventrikkeltubulering



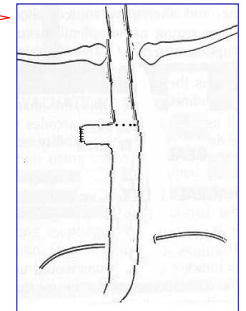
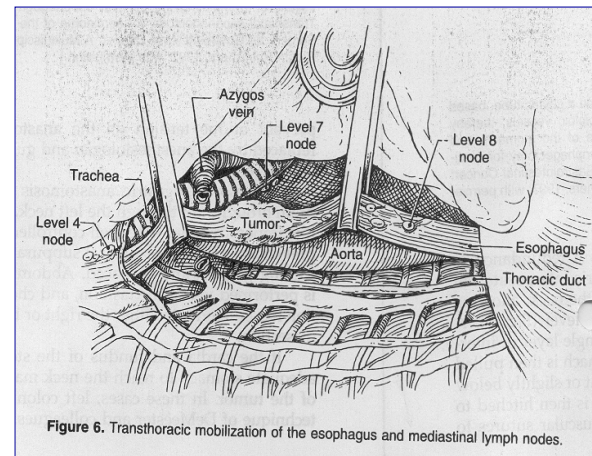
3) Blunt mediastinal disseksjon



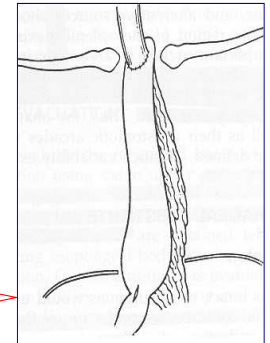
4) Anastomose til hals

Transthoracic øsofagectomi

Esofago-jejunostomi thorax, Ivor Lewis



Esofago-gastrostomi hals, McKeown



ØSOFAGUSCANCER

TRANSTHORACAL vs TRANSHIATAL

Summen av 4 RCT med til sammen 358 pasienter og 47 ikke-RCT med til sammen 7.527 pasienter viser:

Transthoracal

Mer lungekomplikasjoner	}	signifikant
Høyere blodtap		
Lengre op.tid		
Lengre tid i ICU		
Lengre total liggetid		

5 års overlevelse 23%-39% (ns)

Transhiatal

Mer anastomosesvikt
Mer recurrensskader

5 års overlevelse 22-27% (ns)

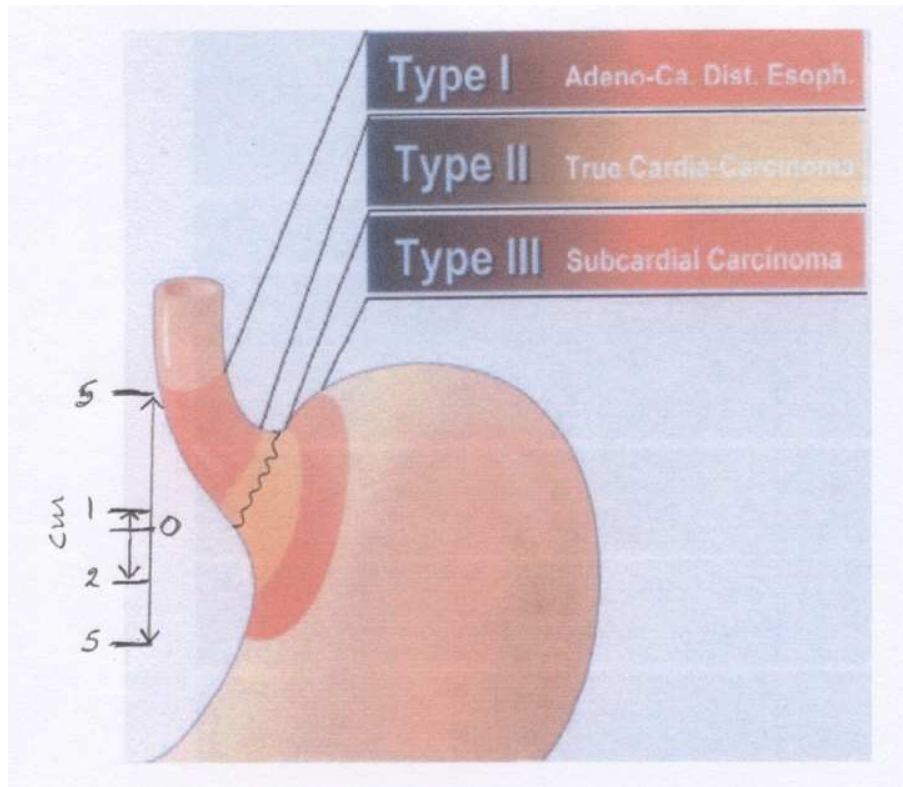
I en europeisk RCT: trend mot bedre overlevelse for cardiacancer type I ved transthorakal operasjon (14%, men ns)

De fleste velger i dag transthorakal operasjon hos pasient som ellers er frisk og ansees å tåle inngrepet

ØSOFAGUSCANCER - BEHANDLINGSSTRATEGI

Plateepitelcancer: Behandles med thoracotomi og rekonstruksjon med anastomose på hals eller i thorax

Adenocarcinom



Type I: Behandles som øsofaguscancer med transthorakal eller transhiatal øsofagusreseksjon/øsofagectomi og tubulert ventrikkel til anastomose i thorax eller på halsen

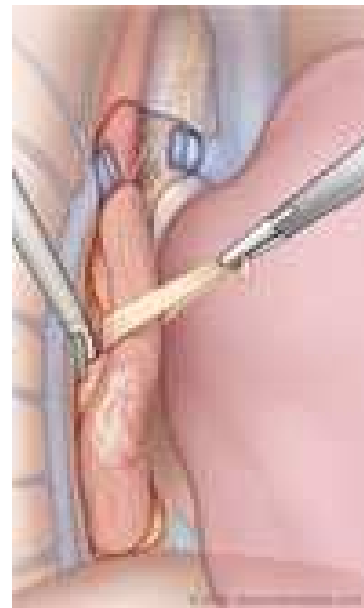
Type II: Økende tendens til å oppfatte dette som øsofaguscancer og behandle den som type I selv om andre opsjoner av og til velges

Type III: Behandles som ventrikkelcancer med total gastrectomi og øsofago-jejunostomi

ØSOFAGUSCANCER

MINIINVASIV KIRURGI

- Laparo-/thorakoskopisk teknikk krever lang tid
- Teknisk krevende
- Ingen dokumentasjon som tilsier bedre resultat enn åpen operasjon
- Metodene fortsatt under utvikling



ØSOFAGUSCANCER

KURATIV KIRURGI - RESULTATER

- > 50% diagnostiseres med avansert sykdom
- Av de som blir operert gjennomgår 55-80% ”potensielt” kurativ R0-reseksjon

RCT:

- **Overall 5-års overlevelse 15-25%**
- **Postoperativ morbiditet 26-41%**
- **Postoperativ mortalitet 4-10%**

ØSOFAGUSCANCER– KIRURGI ALENE

- Prognosen noe bedre enn tidligere
 - » Seleksjon av pasienter med lavere risiko
 - » Tidligere sykdomsstadium
 - » Bedre postoperativ behandling
- ***5-års overlevelse ”flater ut” ved 20-25%***
- *"Et platå i effekten av kirurgisk reseksjon av øsofagus-cancer synes nådd og ytterligere forbedring av overlevelse er neppe sannsynlig basert på en behandlingsstrategi med kirurgi alene" (Geh, Br J Surg 2001).*

ØSOFAGUSCANCER

NEOADJUVANT BEHANDLING

2 metaanalyser fra 2007 viser:

- Overlevelsesgevinst ved kjemoradioterapi (KRT) for både plateepitel- og adenocarcinomer (Gebbski: 13% etter 2 år)
- Overlevelsesgevinst ved kjemoterapi (KT) ved adenocarcinomer (Gebbski: 7% etter 2 år) og for både plateepitel- og adenocarcinom (Thirion: 4,4% etter 5 år)

Komplett respons (pCR):

KRT	20-40%	5-års overlevelse 42-70%
KT	5-13%	5-års overlevelse ~ 60%

ØSOFAGUSCANCER

NEOADJUVANT BEHANDLING - RESPONS

- Problemet er å kunne identifisere disse pasientene
- CT/MR/EUS/PET-CT/Biomarkører er alle pr. i dag insuffisiente us. for responsevaluering
- **KONKL:** Kirurgi fortsatt nødvendig og R0-reseksjon fortsatt målet da man ikke på forhånd kan vite hvem som oppnår komplett respons eller ikke

ØSOFAGUSCANCER

NEOADJUVANT BEHANDLING

NGICG anbefaler:

- Primær kirurgi - stadium I (T1N0, T2N0)
- Neoadjuvant beh. - bør overveies ved stadium > I

NeoRes: A 3 CiFu kurer

B 1 CiFu induksjonskur

2 CiFu concomitant med 40Gy/20 fraksjoner

ØSOFAGUSCANCER

OPPFØLGING ETTER KIRURGI

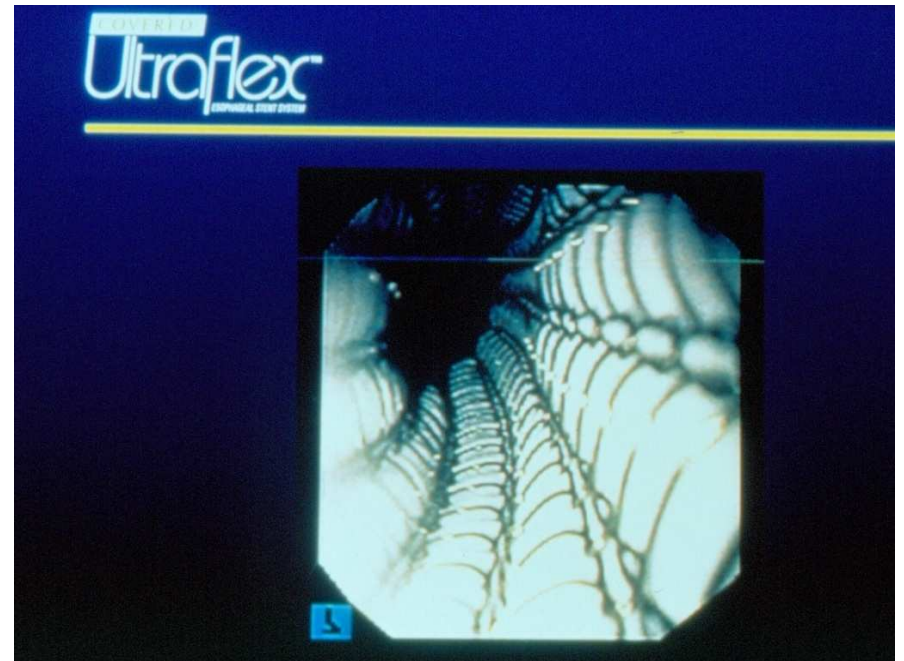
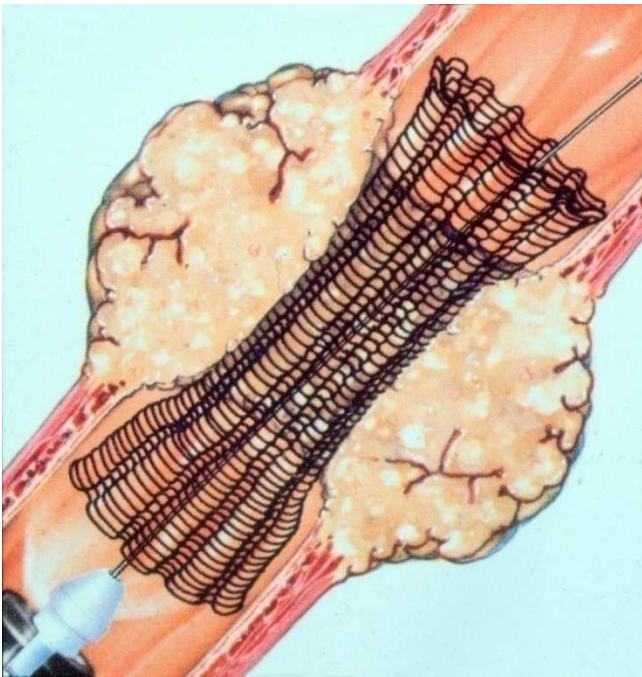
- Det er ikke påvist sikker overlevelsesgevinst ved spesifikk cancerkontroll
- Opererte kontrolleres mht ernæringstilstand og svelgefunksjon det første året
- Ved gjennomgått radio- eller kjemoterapi bør pasientene følges med tanke på senvirkninger, spesielt hjerte- og lungefunksjon
- Palliative tiltak kan være aktuelt ved påvist residiv og retter seg i første hånd mot å holde spiserøret åpent

ØSOFAGUSCANCER – PALLIATIV ”KIRURGI”

- *Målet er oftest å avhjelpe dysfagi hos pasient med forventet kort levetid, av og til fisteldannelse til luftveiene*
- **Kirurgisk reseksjon:** Uaktuelt
- **ENDOSKOPISK BEHANDLING** Gastrostomi (PEG)
Blokking
BICAP
Ethanolinjeksjon
Laser
Endoprotese - dysfagi
fistel

ØSOFAGUSCANCER

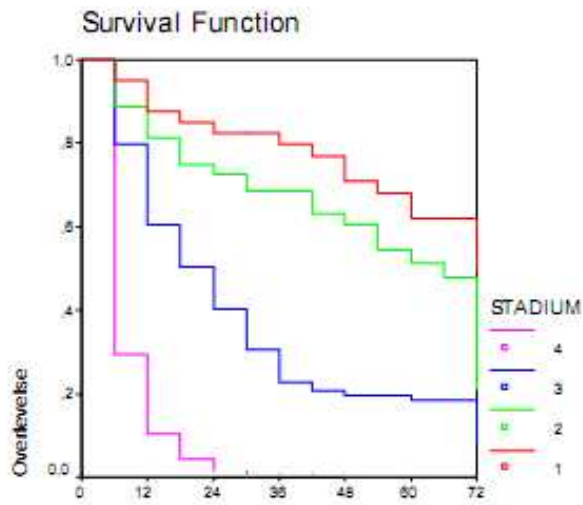
SELVEKSPANDERENDE STENT



- Effektiv palliasjon av dysfagi hos: > 90%
- Komplikasjonsrate: 16-45%
- Prosedyrerelatert mortalitet: 0 - 9%



VENTRIKKELCANCER – KIRURGI - PROGNOSE



Data fra Haukeland Universitetssjukehus

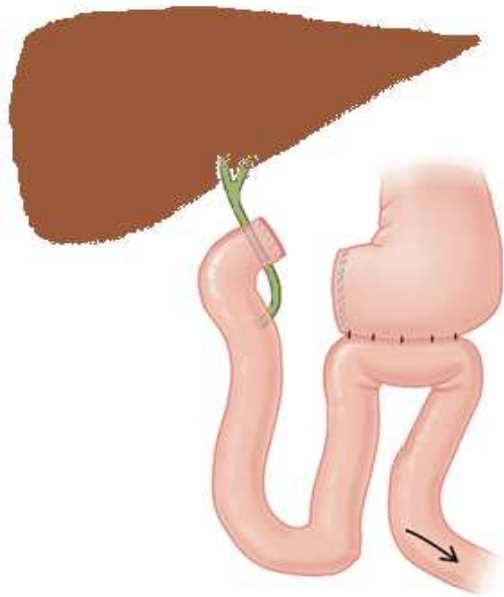
5 års overlevelse - Kreftregisteret

	1970 - 74	1980 - 84	1990 - 94	2000 - 04
Lokalisert sykdom	35%	38%	36%	54%
Regional sykdom	13%	21%	20%	24%
Fjernmetastaser	2%	1%	1%	2%
Total	11%	17%	18%	19%

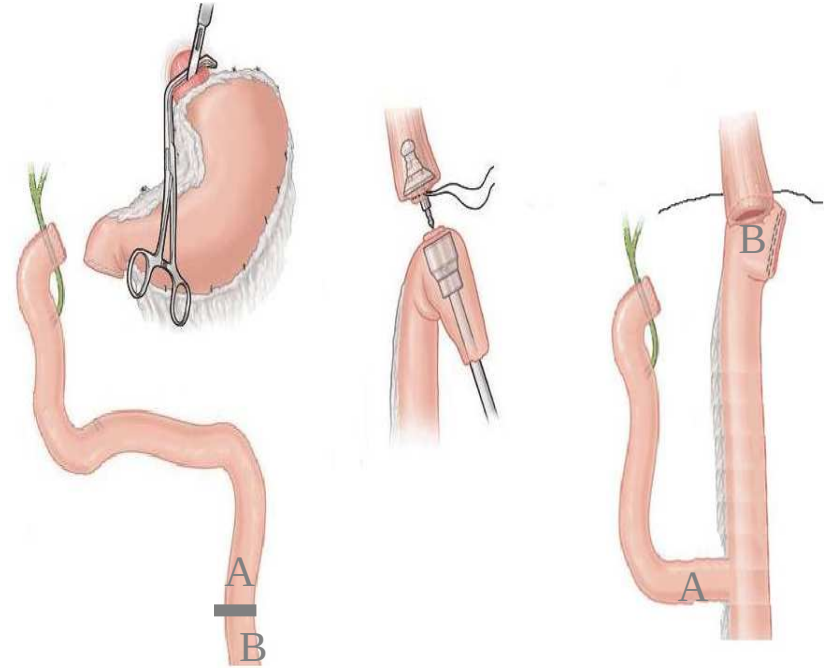
VENTRIKKELCANCER – IKKE OPERERE

- Innvekst av svulst til bakre bukvegg
- Metastaser – lever, lunge, peritoneum
- Større mengder ascites

VENTRIKKELCANCER - RESEKSJON



Distal - subtotal reseksjon
Rekonstruksjon: B-II



Total gastrectomi
Rekonstruksjon: Roux-en-Y

Tumors beliggenhet påvirker valg av reseksjonsnivå, men ikke grad av lymfeknutedisseksjon

Distal reseksjon når tilfredsstillende fri proksimal reseksjonskant kan oppnås, ellers **total gastrectomi**

VENTRIKKELCANCER - PROKSIMAL RESEKSJONSKANT

JGCA - 2010

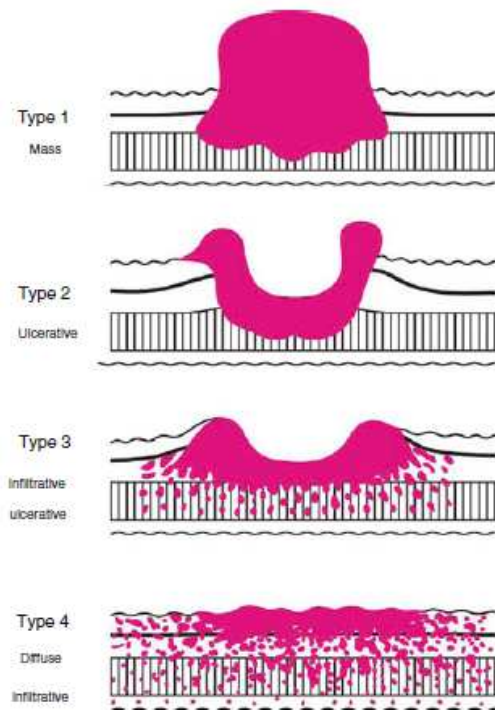


Fig. 3 Macroscopic types of advanced gastric cancer

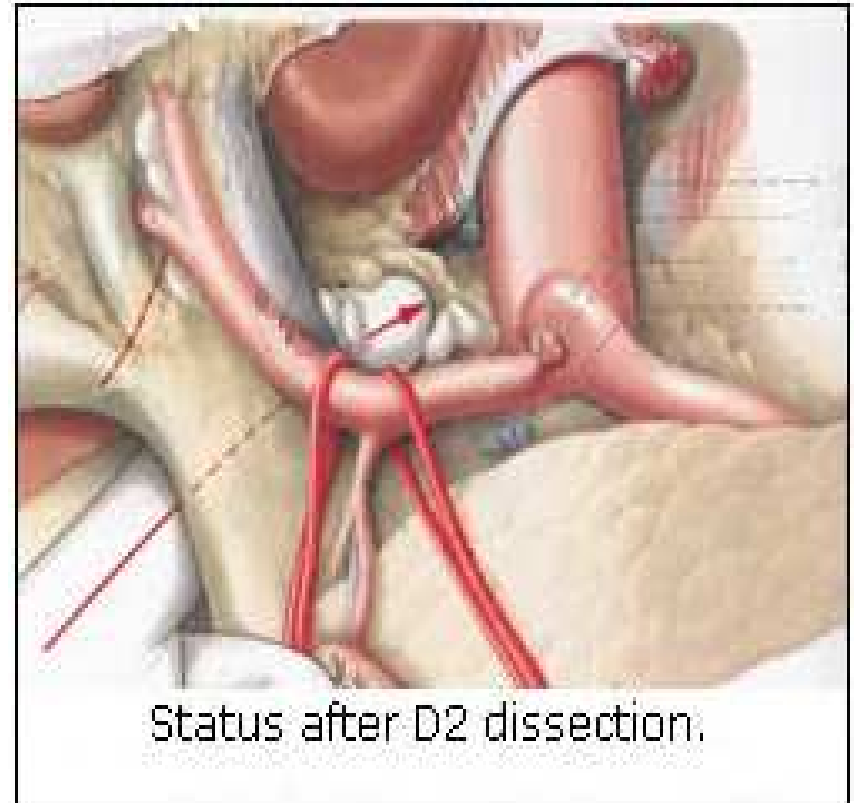
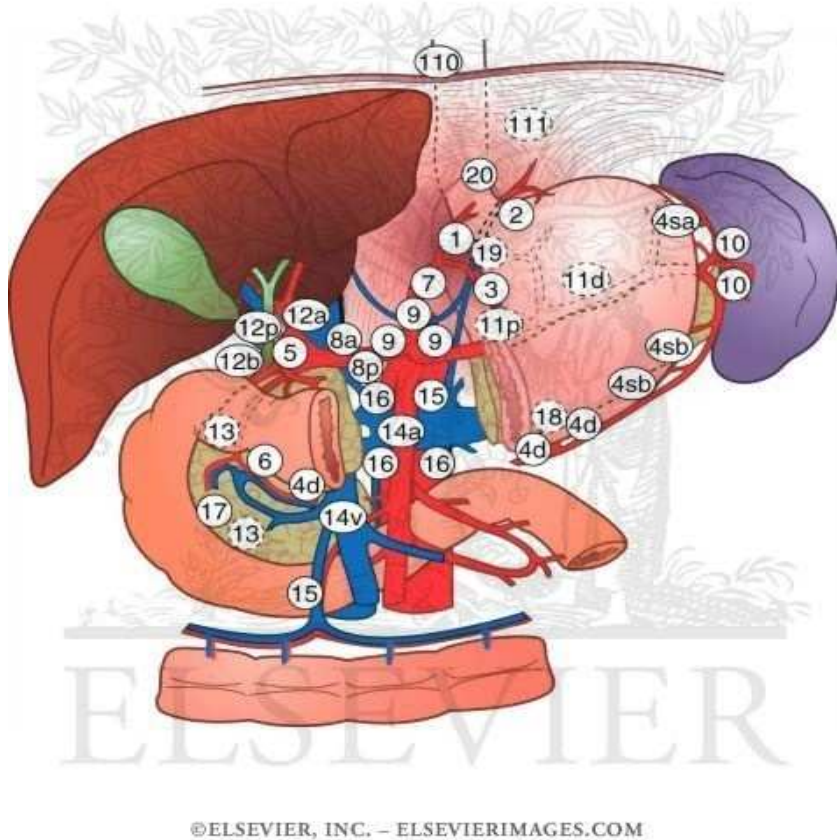
T1: 2 cm

$\geq T2$: 3 cm ved ekspansivt vekstmønster
(type 1 og 2) (intestinal type)

5 cm ved infiltrerende vekstmønster
(type 3 og 4) (diffus type)

For svulster som involverer øsofagus er 5 cm fri kant ikke nødvendig, men forutsetter negativt frysesnitt for å sikre R0 reseksjon

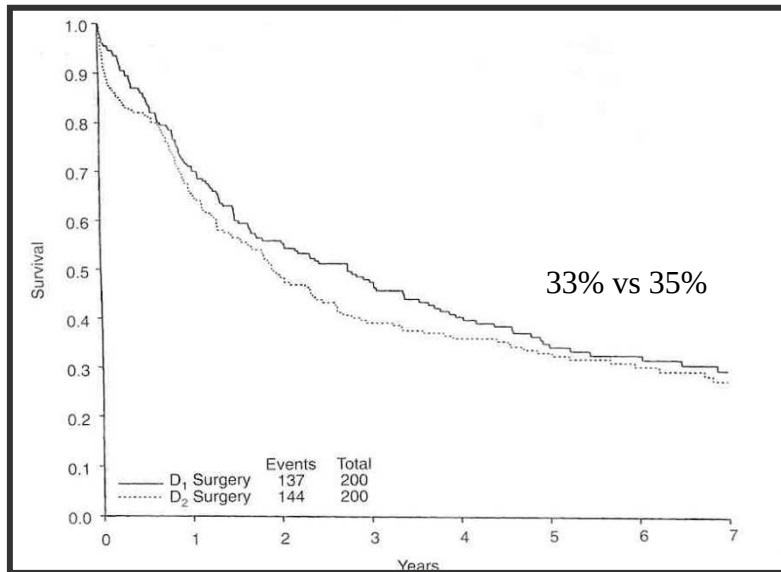
GLANDELDISSEKSJON – D1/D2/D3



Pancreas hale reseksjon?

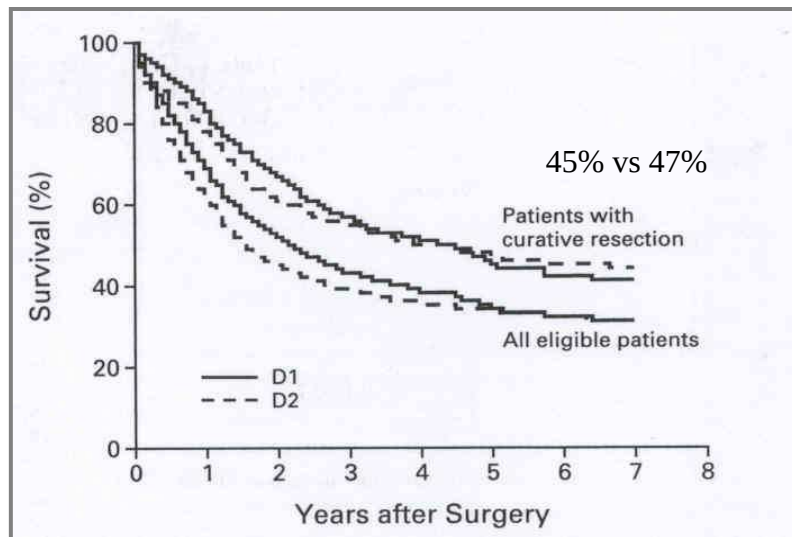
Splenectomi?

RCT - D1 vs D2



	<i>Mortalitet</i>	<i>Morbiditet</i>
D ₁	6,5%	28%
D ₂	13%	46%
p	0.04	0.001

Cushieri et al. Br J of Cancer 1999



	<i>Mortalitet</i>	<i>Morbiditet</i>
D1	4%	25%
D2	10%	43%
p	< 0.004	< 0.001

Bonenkamp et al. N Engl J Med 1999

D1 vs D2

Metaanalyse 2009: 14 RCT, 3.432 pasienter

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>p</u>
Operativ mortalitet	3,6%	7,1%	0.001
Postop. morbiditet	25,5%	44,3%	< 0.001
3 års overlevelse	56,3%	51,3%	0.07
5 års overlevelse	48,7%	49,7%	0.60

Yang et al, Am J Surg, 2009;197:246-251

RCT og metaanalyse: ***Mortalitet og morbiditet i stor grad knyttet opp mot pancreas halereseksjon og særlig splenectomi***

VENTRIKKELCANCER - GLANDELDISSEKSJON

JGCA - 2010

- Ikke splenectomi og/eller pancreas halereseksjon rutinemessig
- D3 disseksjon ikke lengre aktuelt: høy morbiditet
ingen overl.gevinst
- D2 glandeldisseksjon er standard ved kurativt inngrep for
> T1-svulster
- D1 eller D1+ kan være aktuelt ved T1-svulster
- D1+ kan erstatte D2 hos høyrisikopasienter eller hvor D2 ikke kan utføres trygt

VENTRIKKELCANCER - NGICG

- ***Akseptable resultater:***

Reseksjonsrate 70% hvorav 50% potensielt kurable

Postoperativ mortalitet 5-8%

5 års absolutt overlevelse hos kurativt opererte 35-50%

- ***Perioperativ kjemoterapi:***

Gir økt overlevelse ved operabel ventrikkelcancer og er i Norge standard for St Ib (T1N1) - III (UICC 7th edition)

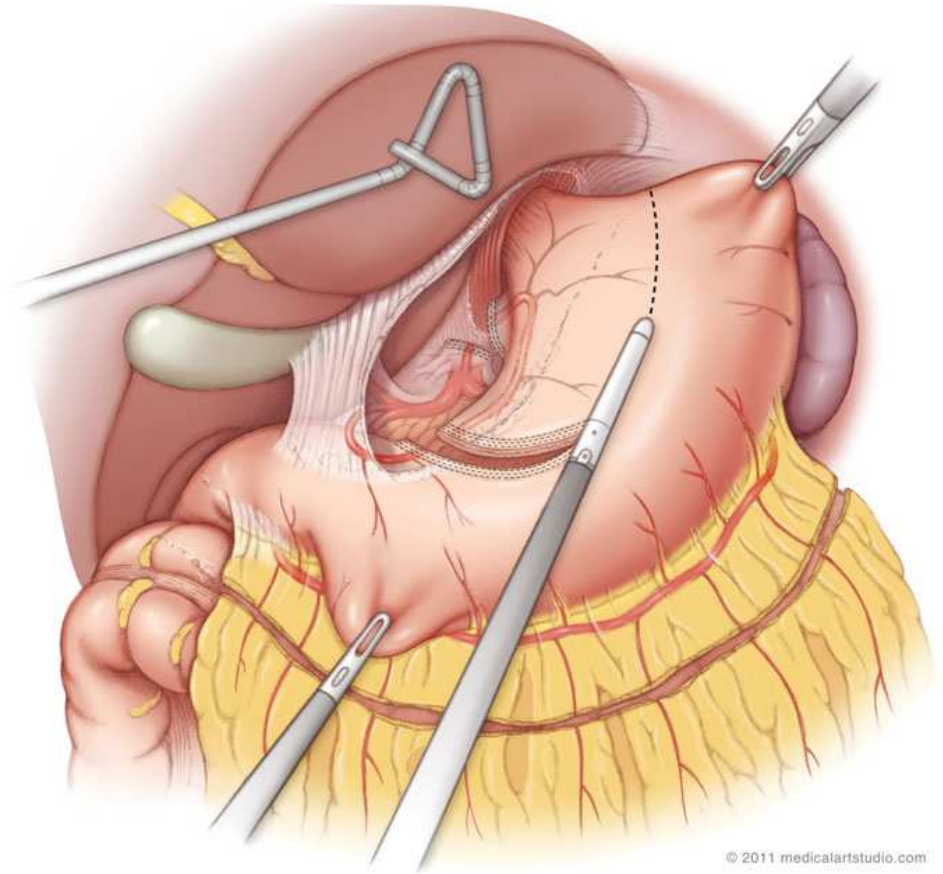
3 kurer (ECX/EOX) med 3 ukers intervall

kirurgi 3-6 uker etter avsluttet behandling

3 kurer innen 6-8 uker (seinst 12 uker) p.o.

VENTRIKKELCANCER - MINIINVASIV KIRURGI

- *Hulcher et al 2005:*
RCT åpen/lap. subtotal gastrectomi
Ingen forskjell i:
 antall lymfeknuter
 mortalitet/morbiditet
 5 års overlevelse
Kortere liggetid
Raskere peroralt inntak
Mindre blodtap
- *Japan:* indikasjon er T1/T2,N0,
men ansees fortsatt som utprøvende
behandling



VENTRIKKELCANCER

DOWNSTAGING/DOWNSIZING

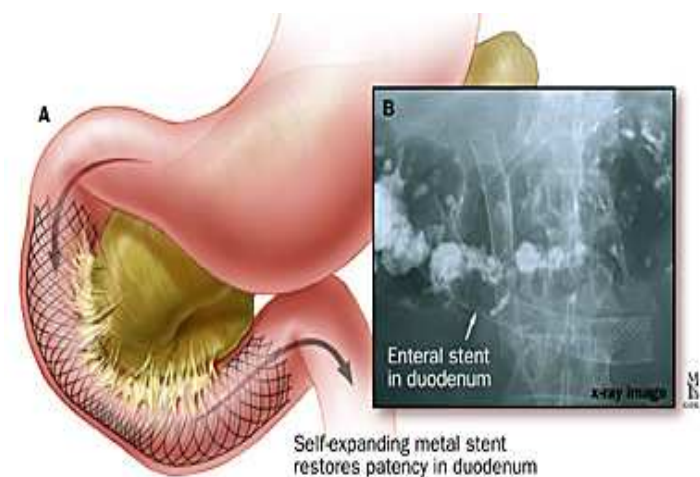
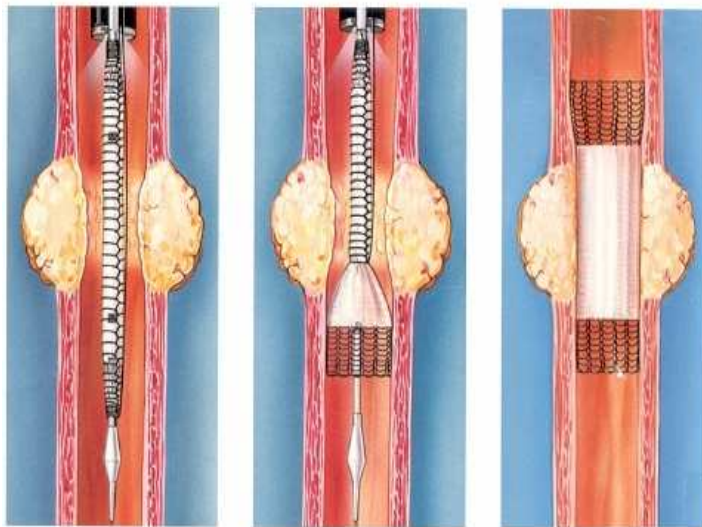
- **NGICG:** Ved primært ikke-resektabel ventrikkelcancer uten fjernmetastaser er det indikasjon for 3 cytostatikakurer før ny evaluering for evt. kirurgi
- < 75 år/god almentilstand/WHO 0-1: ECX/EOX
- > 75 år eller yngre pasient med redusert almentilstand anbefales FLOX

VENTRIKKELCANCER - OPPFØLGING ETTER KIRURGI

- Ikke dokumentert at et strukturert kontrollopplegg får behandlingsmessige konsekvenser for pasienten
- Ernæringstilstand/svelgefunksjon bør kontrolleres av kirurg etter 6-8 uker
- Videre oppfølging hos kirurg eller primærlege etter skjønnsmessig vurdering
- Vit B-12 gis hver 3-6 mnd

VENTRIKKELCANCER - PALLIATIV KIRURGI

- Ved obstruksjon må reseksjon, gastrojejunostomi eller stent vurderes
- Gastrektomi kan vurderes i utvalgte tilfeller hos unge pasienter med forventet levetid > 4-5 måneder
- Ved fjernmetastaser uten stenosesymptomer er reseksjon ikke indisert
- Stent er opsjon både ved ”gastric inlet /outlet obstruction”



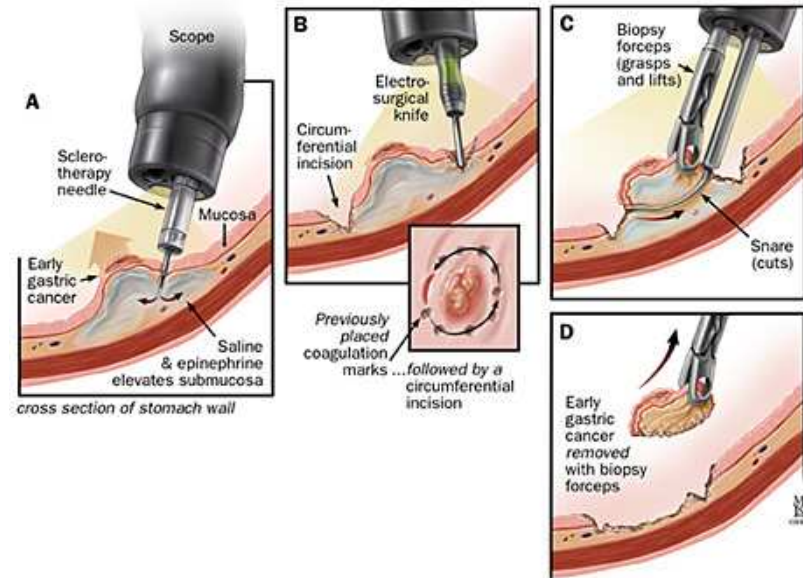
❄️🌀&& ✈️◻◻ ◻◻◻◻○ℳ◻&♦◻○≈ℳ♦ℳ■



ØSOFAGUS - GROV DYSPLASI/TIDLIG CANCER

T-stadium

	<u>N + %</u>
HGD (Tis)	0
T1m (intramuc.)	< 5
T1sm (submuc.)	25-56
T1sm2-sm3 (midtre/nedre 1/3 av submuc.)	44



HGD/T1m: Endoskopisk mucosal reseksjon (EMR)/submucosal disseksjon (ESD)
 Endoskopisk laserablasjon
 Fotodynamisk terapi
 Endoskopisk RF-behandling
 5-års overlevelse 95-100% (ekspertsentra)

MEN:

- Vanskelig å skille T1m og T1sm med dagens metoder (EUS)
- Invasivt carcinom hos 50% i preparat etter øsofagectomi
- ***Øsofagectomi fortsatt det tryggeste de fleste steder***

VENTRIKKEL - TIDLIGCANCER

Mucosa (T1a) (<5% N+)

Submucosa (T1b) (11-20% N+)

Forekomst: Øst-Asia 40-50% av alle med ventrikkelcancer
Vesten betydelige lavere (6-20% i norske res.mat)
Synkron tidligcancer hos 2-14%

Endoskopisk mucosal reseksjon (EMR)

Endoskopisk submucosal disseksjon (ESD)

Ingen RCT mot standard kirurgi. Cancerspesifikk
langtidsoverlevelse i observasjons-studier > 95% med
lav komplikasjonsrate.

NGICG

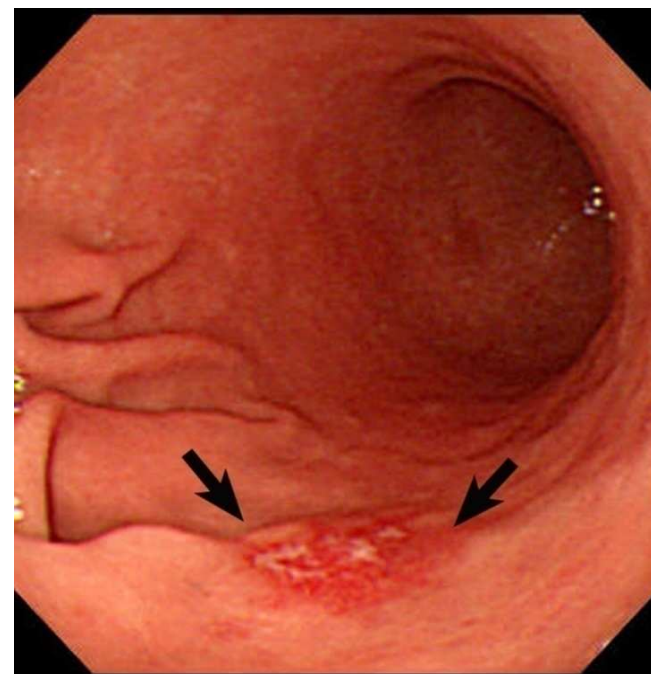
Strengt krav til utredning (endosk. ul.)

Teknisk vanskelig

Lav forekomst

Behandlingen bør samles på få steder i Norge

Standard kirurgi fortsatt rutine i dag



TIDLIGCANCER - ENDOSKOPISK BEHANDLING NGICG

Tumores begrenset til mucosa (cT1a) eller øvre del av submucosa (cT1b)

Lesjoner < 2 cm i diameter

Høyt eller middels differensiert tumor

Ikke ulcererende tumor

Ikke påvist patologiske/"suspekter" lymfeknuter

Hos *høyrisikopasienter* kan endoskopisk behandling også vurderes ved:

Dypere infiltrasjon i submucosa

< 3 cm

Høyt eller middels differensiert

Tumores begrenset til mucosa (cT1a)

< 2 cm

Lavt differensiert

Hvis histologisk undersøkelse av reseksjonspreparat viser at kriteriene ikke er oppfylt, må risikoen ved en formell canceroperasjon veies opp mot risikoen for residiv